临床研究

肝硬化患者左心功能变化与终末期肝病模型评分的相关性研究

李小鹏[1],余珊珊[1],李 路[2],韩东刚[1],戴社教[2],高 亚[3]
西安交通大学医学院第二附属医院[1]超声研究室,[2]消化科,[3]小儿外科,陕西 西安 710004

摘要:目的 研究肝硬化患者左心结构和功能的变化与终末期肝病模型(MELD)评分的关系。**方法** 选择2012年6月~2014年6月期间89例肝硬化患者,根据MELD评分将其分为MELD≤9分、MELD10-19分和MELD≥20分3组,选择30例健康体检者为对照组。超声心动图测量静息状态下左室收缩末期内径(LVESD)、左室舒张末期内径(LVEDD)、室间隔厚度(IVST)、左室后壁厚度(LVPWT)、左房内径(LAD)、左室射血分数(LVEF)、心输出量(CO)、二尖瓣血流速度、E峰减速时间(DT)等指标,并评估其与MELD评分的关系。**结果** 与对照组比较,肝硬化组LVESD、LVEDD、IVST、LAD增大,CO增加、VE/VA比值降低、DT延长,差异均具有统计学意义(*P*值<0.05或0.01)。随MELD评分的增加,LVESD、LVEDD、IVST、LAD逐渐增大,DT延长,差异均具有统计学意义(*P*值<0.05或0.01);VE/VA比值在MELD10-19分组高于MELD≤9分组,在MELD≥20分组明显下降。分别有55%和44%患者出现左房增大和VE/VA≤1,MELD评分≥20分组中左房增大和VE/VA≤1患者的比例明显高于其他两组(*P*值均<0.05)。LAD、LVEDD、DT与MELD评分呈正相关关系,*r*值分别为0.208、0.319和0.197,*P*值<0.05或0.01。**结论** 肝硬化患者可合并心脏受累,主要表现为左心舒张功能障碍,而且与肝病严重程度呈正相关。
关键词:肝硬化;心脏功能,左;超声心动图;肝硬化心肌病

Changes of left ventricular function in cirrhotic patients and their correlation with the model for end-stage liver disease score

LI Xiaopeng[1], YU Shanshan[1], LI Lu[2], HAN Donggang[1], DAI Shejiao[2], GAO Ya[3]
[1]Department of Ultrasonic Medicine, [2]Department of Gastroenterology, [3]Department of Pediatric Surgery, Second Affiliated Hospital, Xi'an Jiaotong University College of Medicine, Xi'an 710004, China

Abstract: Objective To investigate the changes of left ventricular structure and function in patients with liver cirrhosis and their correlation with the model for end-stage liver disease (MELD) score. **Methods** A total of 89 cirrhotic patients admitted between June, 2012 and June, 2014 and 30 healthy control subjects were enrolled in the study. According to MELD score, the cirrhotic patients were divided into 3 groups with MELD scores ≤9, between 10 and 19, and ≥20. The parameters of the left ventricle in resting state were measured using Doppler echocardiography, including left ventricular end systolic diameter (LVESD), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), interventricular septal thickness (IVST), left ventricular posterior wall thickness (LVPWT), left atrial diameter (LAD), ejection fraction (LVEF), cardiac output (CO), mitral flow velocity, and E wave deceleration time (DT), and evaluated their relationship with MELD score. **Results** Compared with the control subjects, the cirrhotic patients showed significantly increased LVESD, LVEDD, IVST, LAD, CO and DT but reduced VE/VA ratio (*P*<0.05 or 0.01). The values of LVESD, LVEDD, IVST, LAD and DT increased gradually with MELD scores (*P*<0.05 or 0.01). VE/VA ratio was higher in patients with MELD score of 10-19 than in those with MELD score ≤9, and decreased significantly in those with MELD score ≥20. Of the cirrhotic patients, 55% were found to have left atrial enlargement and 44% had a VE/VA ratio ≤1; left atrial enlargement and a VE/VA ratio below 1 were more common in patients with a MELD score ≥20 than in those with lower MELD scores. The LAD, LVEDD and DT were positively correlated with MELD scores (*r*=0.208, 0.319 and 0.197, respectively; *P*<0.05 or 0.01). **Conclusion** The patients with liver cirrhosis can have cardiac function deficiency manifested mainly by left ventricular diastolic dysfunction in positive correlation with the severity of liver disease.
Key words: liver cirrhosis; cardiac function, left; echocardiography; cirrhotic cardiomyopathy

肝硬化患者心脏结构和功能可发生改变,称为肝硬化性心肌病(cirrhotic cardiomyopathy, CCM),在临床上表现为心输出量增加,内脏血流量增加,全身血管阻力降低,轻度心动过速,平均动脉压降低,血管收缩反应下降,心室舒张和/或收缩功能受损等变化[1]。临床上肝硬化性心肌病进展隐匿,早期常无典型表现,容易被忽视。有研究显示肝硬化患者心脏结构和功能异常可能与肝病Child-Pugh分级有关[2],国内外关于终末期肝病

收稿日期:2014-12-06
基金项目:陕西省科技公关项目(2009K12-03,2013K12-20-29)
作者简介:李小鹏,在读博士研究生,副主任医师,E-mail: xiaopengli88@126.com
通信作者:高 亚,教授,主任医师,博士生导师,E-mail: ygao@mail.xjtu.edu.cn

模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分与左心功能的变化相关性研究较少[3-6]。与Child-Pugh分级相比,MELD评分系统充分考虑了肾功能及其对患者预后的影响,其连续型分值能更准确、客观的反应肝病的严重程度,模型中无腹水、肝性脑病等主观性较强的指标,并考虑了不同病因对疾病预后的影响等,是较好的评价模型[7-8]。本研究我们使用超声心动图评估肝硬化患者心脏结构和功能的异常并分析其与患者MELD评分的相关性。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择2012年6月~2014年6月西安交通大学医学院第二附属医院138例连续行超声心动图的肝硬化住院患者。根据病史、临床表现、实验室生化、肝脏B超和/或CT等检查结果,所有患者符合肝硬化诊断。排除标准:既往心脏疾病(高血压、冠心病、充血性心力衰竭、心脏瓣膜病等),慢性肾脏疾病,慢性呼吸系统疾病,甲状腺疾病,贫血(HGB<9 g/dl),糖尿病和高脂血症,近1月有消化道出血。89例患者符合标准纳入研究,男性64例,女性25例,平均年龄51.2±8.9岁。病因包括:乙型肝炎病毒(HBV)感染(56例)、丙型肝炎病毒(HCV)感染(10例)、HBV/HCV重叠感染(4例)、酒精性肝硬化(9例),胆汁淤积性肝病(8例),隐源性肝硬化(2例)。选取30例在我院进行健康体检的人群,无心、肝、肾、肺等重大器官疾病,血压正常,血脂、血糖、肝肾功能正常,近期无服用影响心脏功能的药物史。其中男性22例,女性8例,年龄49.4±9.2岁。

1.2 研究方法和主要仪器

根据患者入院时肝脏功能、肾脏功能、凝血功能等检查结果,计算终末期肝病模型(MELD)评分。MELD评分=3.8×ln TBIL (mg/dl)+11.2×ln(INR)+9.6×ln Cr (mg/dl)+6.4×病因(胆汁性或酒精性为0分,其他为1分)[3, 5-6](TBIL:总胆红素,INR:国际标准化比值,Cr:血清肌酐)。根据MELD评分将患者分为MELD≤9分、MELD10-19分和MELD≥20三组。

使用仪器为日本东芝AplioXG型号彩色多普勒电脑超声诊断仪。探头频率3.0~3.5 MHz。患者左侧卧位,常规进行M型,二维、脉冲多普勒及彩色多普勒血流显像检测左室收缩末期内径(1eft ventricttar end-systolic diameter, LVESD),左室舒张末期内径(1eft ventricttar end-diastolic diameter, LVEDD),室间隔厚度(interventricular septum thickness, IVST),左室后壁厚度(1eft ventricular posterior wall thickness, LVPWT),左房内径(1eft atrial diameter, LAD),左室射血分数(1eft ventricular ejection fraction, LVEF),心输出量(cardiac output, CO)。取心尖四腔切面记录二尖瓣口舒张期血流频谱,检测E峰峰值流速VE,A峰峰值流速VA,计算VE/VA比值,E峰减速时间(deceleration time, DT)。由2名相对固定的超声科医生对患者进行心脏超声检查,所有参数取两名医生报告结果的均值。

1.3 统计学方法

应用SPSS 17.0统计软件进行统计分析,计数资料用率表示,统计学分析包括χ^2检验或Fisher确切概率法。计量资料用均数±标准差表示,多组均数间比较采用单因素方差分析,组间均数比较采用Student's t检验,不同参数与MELD评分的相关性采用Pearson相关分析,双侧P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及MELD评分

89例肝硬化患者平均MELD评分为13.9±5.6分,其中MELD评分≤9分32例(36%)、10~19分34例(38.2%)、≥20分23例(25.8%)。病因包括HBV感染(56例,62.9%)、HCV感染(10例,11.2%)、HBV/HCV重叠感染(4例,4.5%)、酒精性(9例,10.2%)、胆汁淤积性(8例,9%)和隐源性(2例,2.3%)。正常对照组和不同MELD评分各组间年龄、性别比例无显著差异(P值均>0.05),3组间肝硬化病因、ALT水平无差别(P值均>0.05),各组间TBIL、ALB、BUN、Gr、PTA有显著性差异(P值均<0.001,表1)。

2.2 不同MELD评分分组的左心结构和功能相关指标

与正常对照组比较,肝硬化组患者LVESD、LVEDD、IVST、LAD增大,差异均具有统计学意义(P值均<0.05);患者CO增加、VE/VA比值降低、DT延长,差异均具有统计学意义(P值均<0.05,表2);患者LVPWT和LVEF差异无统计学意义(表2)。随MELD评分增加,肝硬化患者LVESD、LVEDD、IVST、LAD逐渐增大,DT延长(P值均<0.05);VE/VA比值在MELD10-19分组高于MELD≤9分组,在MELD≥20分组则明显下降;CO在MELD10-19分组最高,在MELD≥20分组明显下降,但仍然高于MELD≤9分组(表3);LVPWT和LVEF在3组间差异无统计学意义(表3)。49例(55%)肝硬化患者出现左房增大,在MELD评分≥20分组中左房增大的比例(18/23)明显高于MELD10-19分组(21/34)和MELD≤9分组(10/32)(χ^2=12.953, P=0.002);39例(43.8%)患者VE/VA≤1,在MELD评分≥20分组中VE/VA≤1的比例(16/23)明显高于MELD10-19分(11/34)和MELD≤9分组(12/32)(χ^2=8.528, P=0.014),差异均具有统计学意义。

2.3 左心结构和功能相关指标与MELD评分的相关性

患者LAD、LVEDD、DT与MELD评分呈正相关关

表1 各组肝硬化患者和健康对照组的临床特点

Tab.1 Clinical characteristics of different cirrhotic groups and control group

	Control (*n*=30)	MELD≤9 (*n*=32)	MELD 10-19 (*n*=34)	MELD≥20 (*n*=23)	χ^2/F	*P*
Age (years)	49.4±9.2	51.3±8.3	50.3±9.2	52.1±8.9	0.361	0.697
Gender: male (%)	22(73%)	21(66%)	26(76%)	17(74%)	0.307	0.858
Etiology of LC (*n*)						
HBV	-	20	21	15	0.074	0.964
HCV	-	4	4	2	0.210	0.900
HBV/HCV	-	2	1	1	0.422	0.810
Alcohol	-	3	4	2	0.196	0.907
Cholestasis	-	2	3	3	0.757	0.685
Cryptogenic	-	1	1	0	0.716	0.699
TBIL(μmol/L)	-	22.6±7.19	34.8±8.70	55.26±26.38	31.698	<0.001
ALB (g/L)	-	35.9±1.86	32.9±2.02	29.8±2.47	57.082	<0.001
ALT (IU/L)	-	60.0±19.1	71.41±18.9	64.6±19.7	2.955	0.057
BUN (mmol/L)	-	4.83±1.05	7.22±2.24	9.25±4.70	16.817	<0.001
Cr (ummol/L)	-	58.4±15.6	91.0±18.6	107.8±22.2	51.418	<0.001
PTA (%)	-	70.8±6.41	61.2±8.11	43.5±8.68	84.304	<0.001

LC: Liver cirrhosis; TBIL: Serum total bilirubin; ALB: Serum albumin; ALT: Alanine aminotransferase; BUN: Blood urea nitrogen; Cr: Serum creatinine; PTA: Prothrombin time activity.

表2 肝硬化组与对照组心脏超声相关参数的比较

Tab.2 Echocardiography parameters in patients with cirrhosis and control groups

Groups	*n*	LVESD	LVEDD	IVST	LVPWT	LAD	LVEF	CO	VE/VA	DT
control	30	28.90±3.61	46.54±5.67	8.62±1.12	8.46±0.93	29.15±2.87	62.43±5.33	4.46±1.40	1.26±0.34	160±22
cirrhosis	89	30.54±3.12	48.65±6.23	9.43±1.23	8.85±0.88	33.29±4.18	61.52±5.72	5.54±1.29	1.05±0.31	181±23
t		2.437	3.015	2.821	1.714	5.322	0.938	2.913	2.246	6.124
P		0.016	0.002	0.007	0.092	0.000	0.376	0.006	0.024	0.000

LVESD: Left ventricular end systolic diameter; LVEDD: Left ventricular end diastolic diameter; IVST: Interventricular septal thickness; LVPWT: Left ventricular posterior wall thickness; LAD: Left atrial diameter; LVEF: Ejection fraction; CO: Cardiac output; DT: Deceleration time.

表3 肝硬化患者不同MELD评分组心脏超声相关参数的比较

Tab.3 Echocardiography parameters in cirrhotic patients with different MELD scores

MELD score	*n*	LVESD	LVEDD	IVST	LVPWT	LAD	LVEF	CO	VE/VA	DT
≤9 group	32	29.83±3.46	47.26±4.84	9.06±1.14	8.35±1.02	31.16±3.94	61.92±4.76	5.06±1.36	1.06±0.28	176±22
10-19 group	34	30.65±3.29	49.32±5.12	9.34±1.20	8.62±1.04	33.34±4.37	60.84±5.87	5.93±1.83	1.11±0.35	179±24
≥20 group	23	31.44±4.02	50.63±5.90	10.01±1.39	8.97±0.92	34.91±4.89	60.38±5.18	5.32±2.18	0.94±0.33	183±23
F		3.643	4.221	5.906	2.364	7.546	1.263	3.482	3.311	8.324
P		0.029	0.011	0.004	0.086	0.000	0.459	0.031	0.037	0.000

系，*r* 值分别为 0.208、0.319 和 0.197（*P* 值均<0.05）；LVESD、IVST、CO、VE/VA与MELD评分无统计学相关性(*P*值均>0.05,表4)。

3 讨论

肝硬化患者循环系统处于高动力状态,表现为心输出量、血容量增加,动脉压降低,外周血管阻力下降,这种循环系统的高动力状态可由血容量分布异常、神经体液调节紊乱、血管活性物质水平异常、周围血管阻力下降引起,并进一步导致心肌结构及功能异常,出现CCM[1]。CCM具体发病机制仍未完全清楚,最近的研究认为β肾上腺素能受体信号通路异常、负性作用相关信号通路表达增加以及细胞核因子KB的异常与CCM的发生有关[1, 9]。由于疾病进展隐匿,临床表现不典型,往往被忽视。但是在应激状态下,如不恰当运动、使用某些药物、外科手术等,可诱发心功能不全,甚至出现心力衰竭导致患者

表4 心脏超声相关参数与MELD评分的相关性

Tab.4 Correlation between echocardiographic parameters and MELD score

Parameter	r	95% confidence interval	P
LVESD	0.136	-0.023-0.272	0.081
LVEDD	0.208	0.063-0.320	0.009
IVST	0.113	-0.156-0.212	0.121
LVPWT	0.012	-0.132-0.184	0.527
LAD	0.319	0.182-0.443	0.001
LVEF	0.006	-0.114-0.179	0.635
CO	0.107	-0.183-0.216	0.203
VE/VA	-0.089	-0.261-0.165	0.156
DT	0.197	0.051-0.288	0.013

死亡[5, 10-11]。

MELD评分能准确的反应肝病的严重程度，并预测肝硬化患者外科干预包括肝移植、经颈静脉肝内门体分流术（TIPSS）、肝硬化脾切除门体分流术合并心脏并发症的风险[10,11]。国内外关于肝硬化MELD评分与左心功能变化相关性研究较少[3-6]，是否高MELD评分与CCM严重程度有关，并导致术后发生心脏并发症风险增高尚不清楚。本研究我们使用超声心动图评估静息状态下肝硬化患者心脏结构和功能的异常并分析其与患者MELD评分的相关性，以积累更多关于CCM的资料。

终末期肝病患者心脏结构改变以左心腔为主，组织形态学改变包括心肌肥大、细胞间质和细胞内水肿、细胞损伤等，这些改变包括左心房增大，左心室肥大、扩张，左心室壁广泛变厚，且对室间隔壁的影响超过游离壁[12]。左室舒张功能受损是肝硬化心脏受累的主要表现，也是CCM的主要诊断依据。患者心脏收缩功能在静息状态下通常变化不明显，只是在生理或药物应激的情况下其收缩功能异常才显示出来[1, 9]。我们的研究显示随着MELD评分的增加，肝硬化患者LVESD、LVEDD、IVST逐渐增加，LVPWT和LVEF无明显变化；进一步相关性分析显示LVEDD与MELD评分呈正相关关系（r=0.208，P=0.009），与文献报道基本一致[3-6]。

左室舒张功能不全可引起左室充盈压增高，导致左房后负荷增大。左房为满足左室充盈的需要，增加心房壁张力，使得心肌的肥厚伸展，最终导致左心房扩大[13]。我们的研究中55%肝硬化患者出现左房增大，在MELD评分≥20分组中左房增大比例明显高于其他两组患者，而且LAD与MELD评分呈正相关关系（r=0.319，P=0.001）。虽然左房增大也可见于高血压、长期饮酒、糖尿病相关性左室舒张功能障碍等其他原因[4]，我们患者在入组时已排除高血压等原发性心脏疾病，酒精性肝硬化和合并糖尿病患者的比例在不同MELD组是匹配的。因此，左房增大反映了肝硬化患者存在明显的左心室舒张功能障碍、左室充盈压增高，且其严重程度与患者的MELD评分相关。

二尖瓣多普勒血流频谱由舒张早期充盈的E峰和心房收缩时充盈的A峰组成，正常舒张早期充盈峰值流速（VE）快于心房收缩期充盈峰值流速（VA），测定VE、VA以及VE/VA比值反映左室舒张功能简便易行，重复性好，敏感性较高[2-3, 5, 9]。正常情况下VE/VA>1，VE/VA减低是由于前负荷减少或后负荷增加及心室顺应性减低所致。而肝硬化所表现出的高动力血流状态是以血循环容量增加，前负荷升高以及外周动脉阻力降低为特征的。因此，我们认为肝硬化患者VE/VA减低提示心室顺应性受到损害。在我们研究中，43.8%肝硬化患者VE/VA≤1，尤其在MELD评分≥20分组中这一比例达到69.6%，说明左室舒张功能障碍在终末期肝病患者中很常见。E峰减速时间也是反映左室舒张功能的指标之一，我们以前研究显示乙型肝炎肝硬化患者E峰减速时间明显延长[14]。本研究中肝硬化患者E峰减速时间随着MELD评分的增加逐渐延长，且呈正相关关系（r=0.197，P=0.013），进一步支持终末期肝病患者存在左室舒张功能障碍。

我们研究还发现患者CO在MELD<20分时逐渐升高，当MELD≥20分时患者CO反而下降，与文献报道不一致[3, 5]。分析原因可能与MELD≥20分组患者低蛋白血症明显，胶体渗透压下降，有效循环血量降低有关；该组患者处于肝病更晚期，血清尿素氮、肌酐水平升高，肾脏损害患者血清中肾素水平明显升高可能也是导致CO减少的原因之一[15]。另外患者LVEF没有显著变化，而失代偿期肝硬化患者对交感神经活性的反应明显降低导致心率偏低也可能是严重肝病患者心输出量反而降低的原因之一[16]。

总之，肝硬化患者可合并心脏受累，主要表现为左心舒张功能障碍，而且与肝病严重程度呈正相关。患者CO增加，VE/VA比值降低。随着MELD评分的增加，患者LVESD、LVEDD、IVST、LAD逐渐增加，DT延长；而且LAD、LVEDD、DT与MELD评分呈正相关关系。高MELD评分患者术后心脏并发症风险增高可能与其术前CCM较严重有关，虽然具体界值多少合适尚不清楚，对于MELD评分较高的肝硬化患者在行肝移植、TIPSS及分流手术等外科干预前临床医生应该充分评估患者的心脏功能。心脏超声检查具有非侵入性、实时快速成像和诊断准确率高等优点，对早期诊断潜在CCM及评估其严重程度具有重要作用。

参考文献：

[1] Wiese S, Hove JD, Bendtsen F, et al. Cirrhotic cardiomyopathy:

pathogenesis and clinical relevance [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2014, 11(3): 177-86.
[2] 江登丰, 毛 华, 黄纯炽, 等. 肝硬化患者心功能改变及其与肝功能的关系[J]. 肝脏, 2011, 16(6): 439-41.
[3] Sun FR, Wang Y, Wang BY, et al. Relationship between model for end-stage liver disease score and left ventricular function in patients with end-stage liver disease [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2011, 10(1): 50-4.
[4] Silvestre OM, Bacal F, Ramos DD, et al. Impact of the severity of end-stage liver disease in cardiac structure and function [J]. Ann Hepatol, 2013, 12(1): 85-91.
[5] 孙福荣, 孟一曼, 王炳元, 等. 终末期肝病患者终末期肝病模型评分与左心功能的关系[J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(10): 758-62.
[6] Sampaio F, Pimenta J, Bettencourt NA, et al. Systolic and diastolic dysfunction in cirrhosis: a tissue-Doppler and speckle tracking echocardiography study[J]. Liver Int, 2013, 33(8): 1158-65.
[7] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease [J]. Hepatology, 2001, 120 (5, Supplement 1): A76-7.
[8] Giannini E, Botta F, Fumagalli A, et al. Can inclusion of serum creatinine values improve the Child-Turcotte-Pugh score and challenge the prognostic yield of the model for end-stage liver disease score in the short-term prognostic assessment of cirrhotic patients[J]. Liver Int, 2004, 24(5): 465-70.
[9] 苗俊旺, 尹立雪. 肝硬化性心肌病的超声心动图研究进展[J]. 中华超声影像学杂志, 2013, 22(3): 263-5.
[10] Ripoll C, Catalina MV, Yotti R, et al. Cardiac dysfunction during liver transplantation:incidence and preoperative predictors [J]. Transplantation, 2008, 85(12): 1766-72.
[11] Busk TM, Bendtsen F, Moller S. Cardiac and renal effects of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2013, 25(5): 523-30.
[12] Pozzi M, Redaelli E, Ratti L, et al. Time course of diastolic dysfunction in different stages of chronic HCV related liver diseases [J]. Minerva Gastroenterol Dietol, 2005, 51(2): 179-86.
[13] Ratanasit N, Karaketklang K, Chirakarnjanakorn S, et al. Left atrial volume as an Independent predictor of exercise capacity in patients with isolated diastolic dysfunction presented with exertional dyspnea[J]. Cardiovasc Ultrasound, 2014, 12: 19.
[14] 韩东刚, 赵晓兰, 雷晓莹. 肝硬化左心功能彩色多普勒超声显像观察[J]. 中国医学影像技术, 2002, 18(3): 203-4.
[15] Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis [J]. N Engl J Med, 2009, 361(13): 1279-90.
[16] Nazar A, Guevara M, Sitges M, et al. LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis:relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction [J]. J Hepatol, 2013, 58 (1): 51-7.

(编辑:孙昌朋)